Ein Beitrag zur Synthese der Harnsäure im Organismus der Hühner.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer hohen medizinischen Fäkultät der Kgl. Bayer.
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Kurt Felix,
Medizinalpraktikant aus Würzburg.

ACAD. MEDIZIN. BIBL.

HEIDELBERG.
Heidelberger Verlagsanstalt und Druckerei Theodor Berkenbusch.
1914.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent: Professor Friedrich Müller.

Die Vögel scheiden in der Harnsäure den grössten Teil des Stickstoffs aus: Gänse 60—70, Hühner 60—80 % des Gesamtstickstoffs. Der Harnstoff tritt dieser gegenüber ganz zurück, wie beim Säugetier die Harnsäure gegenüber dem Harnstoff. Nach v. Knieriem werden auf 1 Teil Harnstoff bei Enten 30—50, Hühnern 20—60 Teile Harnsäure ausgeschieden. Der übrige Stickstoff verteilt sich dann ähnlich wie beim Menschen auf Ammoniak und Kreatinin und zwar treffen davon allein auf Ammoniak nach den Tabellen von Knieriem's berechnet 16—20%. Demnach ist, entsprechend dem Harnstoff bei den Säugetieren, bei den Vögeln die Harnsäure das hauptsächlichste stickstoffhaltige Endprodukt der Eiweisszersetzung. Es gelingt mit denselben Verbindungen, die bei den Säugetieren eine vermehrte Ausscheidung des Harnstoffs erzeugen, bei den Hühnern die Ausscheidung der Harnsäure zu steigern. So verfütterte v. Knieriem Hühnern Asparagin, Asparaginsäure, Glycocoll, Leucin, die er in früheren Versuchen in Uebereinstimmung mit Schultzen und Nencki als Vorstufen des Harnstoffs erkannt hatte. Das Resultat war folgendes: Von dem Stickstoff der Substanz kam als Harnsäure wieder heraus:

bei	Asparagin	95,4 %
„	Asparaginsäure	90,2 %
„	Glycocoll	94,4 %
„	Leucin	85,2 %.

Auch beim Ammoniak ist es W. Schröder gelungen zu zeigen, dass, „wenn es gebunden an CO_2 oder an Säuren, die im Kreislauf leicht zu CO_2 und H_2O verbrennen, in den Organismus des Huhnes per os eingeführt wird, zum grössten Teil eine Umwandlung in Harnsäure erleidet".

Ferner hat H. H. Meyer noch gezeigt, dass auch verfütterter Harnstoff bei den Vögeln in Harnsäure übergeht. Er gab einem Huhn Harnstoff per os und fand eine erhebliche Vermehrung der Harnsäure in den Exkrementen der folgenden Tage. Ein kleinerer Teil von dem Stickstoff des Harnstoffs wurde als Ammoniak ausgeschieden.

Durch diese Versuche ist erwiesen, woher der Stickstoff der Harnsäure bei den Vögeln kommen kann. Für die Herkunft des stickstofffreien Anteils bekam man erst durch Minkowski einige Aufschlüsse. Er hat bei Gänsen, denen er die Leber herausgenommen hatte, ein starkes Sinken der Harnsäureausscheidung und dementsprechend ein Auftreten von milchsaurem Ammoniak im Harn festgestellt. Die Resutate waren folgende:

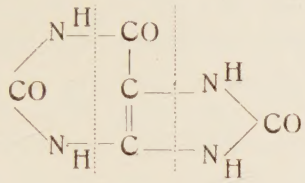
Normale Gänse:	entleberte Gänse:
60—70 % Harnsäure.	3—6 % Harnsäure.
9—8 % NH_3	50—60 % NH_3.

Diese Milchsäure ist nun nach ihm die Quelle für den stickstoffreien Teil der Harnsäure. Kowalewski und Salaskin haben diese Annahme bestätigt durch Durchströmungsversuche der Vogelleber mit milchsaurem Ammoniak. Ausserdem hat Horbaczewski aus Trichlormilchsäure und überschüssigem Harnstoff Harnsäure dargestellt. Durch diese Versuche von Minkowski und Kowalewski und Salaskin ist auch die Leber als Ort der Harnsäuresynthese bei den Vögeln erkannt worden.

Auf diese Weise soll aber nicht die gesamte Menge der Harnsäure gebildet werden, denn in den Versuchen von Minkowski sank die Harnsäure nach Entleberung nicht auf O herab, sondern es blieb noch ein geringer Restbetrag vorhanden. Von diesem nahm Minkowski an, dass er, wie bei den Säugetieren, auf oxydativem Wege entstehe. Und diese Annahme fand auch eine Bestätigung in den Versuchen von Mach's, der nachwies, dass bei entleberten Gänsen dieser Restbetrag der Harnsäure durch Verfütterung von Xanthinkörpern und Nukleinen gesteigert werden kann.

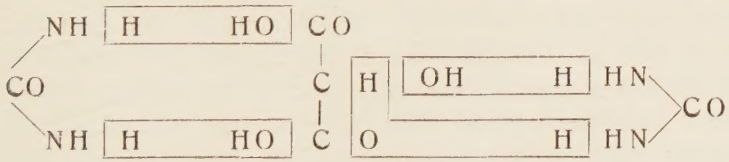
Vergegenwärtigt man sich die Konstitution der Harnsäure, so sieht man, dass sie aus zwei Molekülen Harn-

stoff besteht, die zusammengehalten werden durch eine Kette von drei Kohlenstoffatomen.



Woher der Harnstoff kommt, bedarf keiner weiteren Erörterung, nachdem H. H. Meyer gezeigt hat, dass er nach Verfütterung als Harnsäure wieder erscheint. Was aber die 3 C-Kette betrifft, so ist es das Verdienst von H. Wiener, systematisch eine Reihe von Substanzen durchgeprüft zu haben, von denen man erwarten konnte, dass sie jene drei C-Atome liefern. Am wirksamsten zeigten sich die zweibasischen Säuren mit 3 C-Atomen. Es scheint das auch leicht erklärlich.

Von der Tartronsäure z. B. kann man sich gut vorstellen, dass sie sich mit zwei Molekülen Harnstoff zu Harnsäure verbindet unter Austritt von 4 Molekülen H_2O und Eintritt einer Doppelbindung.



Harnstoff Tartronsäure Harnstoff

Wiener ging zunächst von der Tatsache aus, dass Hühner, denen man subkutan Harnstoff injiziert, eine Zunahme der ausgeschiedenen Harnsäure aufweisen; diese Zunahme ist bis zu einem gewissen Punkt proportional der Menge des injizierten Harnstoffs. Von da an aber, bei weiterer Vermehrung des injizierten Harnstoffs, bleibt die Harnsäureausscheidung konstant. Daraus schloss Wiener, dass das Huhn für

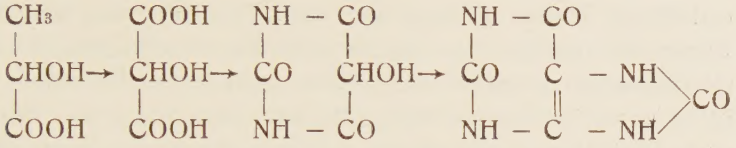
die Bildung des stickstoffreien Teils der Harnsäure nur einen begrenzten Vorrat von Stoffen habe. Wenn nun bei Verfütterung einer Substanz und gleichzeitiger Injektion von überschüssigem Harnstoff eine stärkere Vermehrung der Harnsäure eintreten würde, als bei alleiniger Harnstoffinjektion, so ist anzunehmen, dass diese Substanz zur Harnsäuresynthese verwendet worden ist. Auf diese Weise hat Wiener eine Reihe von Substanzen untersucht und fand am wirksamsten: „Glycerin, die Oxy-, Keton- und zweibasischen Säuren der alipathischen Reihe mit einer Kette von Kohlenstoffatomen, sowie von Säuren jene, die beim Abbau im Organismus in eine der erwähnten übergehen dürften." „Am stärksten wirksam erwiesen sich die zweibasischen Säuren und dieser Umstand legte den Gedanken nahe, dass alle anderen Verbindungen zunächst in diese übergehen, was ja auch nach ihrer Konstitution leicht denkbar ist. Sobald man aber diese Annahme macht, so ergibt sich von selbst eine Möglichkeit, sich vorzustellen, wie die Harnsäuresynthese vor sich geht. Man braucht nur anzunehmen, dass sich zunächst ein Harnstoffrest an eine zweibasische Säure anlagert, wodurch ein Ureid einer solchen Säure entsteht. Nun ist es bereits Beerend und Roosen gelungen, aus der dem Ureid der Tartronsäure homologen Isodialursäure bei Gegenwart von Harnstoff extra corpus Harnsäure darzustellen und ebenso kamen Fischer und Ach von einem amidierten Ureid der Malonsäure auf dem Umwege über die Pseudoharnsäure zur Harnsäure." Alle wirksamen Substanzen würden dann erst in zweibasische Säuren mit 3 Kohlenstoffatomen übergeführt werden, aus diesen entstünde dann durch Anlagerung von Harnstoff das entsprechende Ureid und daraus würde dann die Harnsäure selbst entstehen, durch Anlagerung eines zweiten Harnstoffradikals.

Die Resultate von Wiener waren bei den für uns in Betracht kommenden Säuren folgende:

Bei Fleischmilchsäure gingen 39,35 %
„ Malonsäure „ 100—103 %
„ Tartronsäure „ 92,07 %
„ Mesoxalsäure „ 100 %

in Harnsäure über.

Der Gang des Abbaus wäre dann für Milchsäure folgender:



Milchsäure. Tatronsäure. Dialursäure. Harnsäure.

Mesoxalsäure würde erst zu Tartronsäure reduziert werden.

Das Auftreten von Milchsäure bei den entleberten Gänsen läge nach Wiener nun daran, dass einerseits die ganze Synthese der Harnsäure unmöglich geworden ist und andererseits, dass Milchsäure nicht mehr zur Tartronsäure oxydiert werden kann.

Hier darf eine Arbeit von Friedmann und Mandel nicht unerwähnt bleiben, deren Resultate sowohl denen von Wiener als auch denen von Kowalewski und Salaskin widersprechen. Sie durchbluteten Gänselebern, und setzten der Durchblutungsflüssigkeit einmal milchsaures Natrium und Harnstoff zu und ein anderes Mal malonsaures Natrium und Harnstoff. In beiden Fällen aber blieb die Grösse der Harnsäurebildung in der Leber unbeeinflusst.

Auf Vorschlag von Herrn Professor Neubauer wollte ich diese Resultate von Wiener benützen, um den Abbau höherer Eiweisspaltprodukte zu studieren, denn es ist einleuchtend, wenn z. B. Asparaginsäure zu Malonsäure abgebaut würde, nach Verfütterung von Asparaginsäure unter gleichzeitiger überschüssiger Harnstoffinjektion ein Huhn ebenfalls mehr Harnsäure ausscheiden müsste, als bei der alleinigen Harnstoffinjektion.

Vorerst aber erschien es ratsam, schon um die Technik dieser Versuche zu lernen, ein paar der bereits von Wiener gemachten zu wiederholen. In der Anordnung und Ausführung derselben habe ich mich bemüht, seine Angaben genau zu befolgen. Die Hühner wurden in einen Zwangskäfig gesperrt, sodass ihr Hinterende über eine Emailschale kam, in

der die Exkremente aufgefangen wurden. Als Futter bekamen sie regelmässig des Morgens zur selben Zeit 30—50 gr Mais und 50 gr Wasser. Bevor der eigentliche Versuch begann, wurde erst einige Tage abgewartet, bis das Körpergewicht einigermassen konstant war. Dann wurden 3 gr Harnstoff in 50%iger steriler Lösung unter die Brusthaut gespritzt. Nach einer Periode von gewöhnlich 3 Tagen wurde die Harnstoffinjektion wiederholt und per os die zu untersuchende Substanz verfüttert. Von diesen Säuren gaben wir 0,75 bis 2 gr als Natriumsalz.

Methode der Harnsäurebestimmung.

Was die Methode der Harnsäurebestimmung betrifft, so führte ich sie anfangs zwar gleich, später aber etwas verschieden von den Angaben Wieners aus. Der Kot wurde ebenfalls solange getrocknet, bis er zu feinem Pulver verrieben werden konnte. Dies wurde dadurch erleichtert, dass ich den einzelnen Tagesportionen der Exkremente 5 gr Gips zusetzte und das ganze zu einem homogenen Brei verrieb. Der getrocknete Kot wurde dann gewogen. Zu einer Bestimmung verwendete ich 2 gr. Die Extraktion der Harnsäure machte ich anfangs auf die gleiche Art wie Wiener mit Natriumkarbonat, später nahm ich statt dessen Lithiumkarbonat; denn dieses hat vor jenem voraus, dass nicht so viel braune Farbstoffe mit aufgelöst werden, die nachher beim Einengen der Harnsäure anhaften und die Bestimmung stören. Die 2 gr pulverisierten Kotes wurden mit 80—100 ccm destilliertem Wasser aufgenommen und mit 3—5 ccm einer 0,5%igen Lithiumkarbonatlösung versetzt; dann wurde zum Sieden erhitzt; ich liess gewöhnlich nur einmal aufkochen, um sicher zu sein, dass keine Harnsäure durch die Wärme zerstört werde. Darnach liess ich das Ganze sich absetzen, und filtrierte heiss durch ein möglichst kleines Faltenfilter. Diese Operation wurde so oft wiederholt, bis im Rückstand die Murexidprobe negativ war. Die Extrakte wurden gesammelt und auf dem Wasserbade nach vorherigem Ansäuren mit

Salzsäure eingeengt. Die eingeengte Lösung wurde in der Kälte 4—5 Stunden stehen gelassen, bis die Harnsäure vollständig auskristallisiert war. Die Kristalle wurden gesammelt und nacheinander mit kaltem Wasser, Alkohol und Aether gewaschen. Die Harnsäure wurde quantitativ bestimmt als Stickstoff nach dem Kjeldahl-Verfahren. Später wählte ich statt dessen, der Einfachheit und der grösseren Genauigkeit wegen die Titrationsmethode mit Jod, wie sie Ronchese angegeben hat. Sie beruht auf der Tatsache, dass Jod durch Harnsäure in schwach alkalischer Lösung entfärbt wird. Nach seiner Vorschrift soll die Harnsäure erst in Lauge gelöst, mit Essigsäure angesäuert und dann mit Borax oder Kaliumbikarbonatlösung wieder schwach alkalisch gemacht werden. Ich habe dieses Verfahren etwas vereinfacht. Die Harnsäurekristalle, die auf die oben angegebene Art gewonnen werden, wurden in wenig destilliertem Wasser aufgenommen, mit 0,5-prozent. Lithiumkarbonatlösung versetzt und unter gelindem Erwärmen aufgelöst. Nach dem Erkalten wurde so lange Kohlensäure eingeleitet, bis ein mit Phenolphthalein getränktes Papier nicht mehr gerötet wurde. Dadurch erhielt ich die Harnsäure in einer durch Lithiumkarbonat schwach alkalischen Lösung; dann wurde titriert. Als Indikator diente eine 1%ige Stärkelösung. Was den Umschlag betrifft, so muss man vorher an Hand einer Harnsäurelösung von bekannter Konzentration feststellen, wie lange er bestehen bleiben muss. Ich habe so weit titriert, bis die blauviolette Farbe 5 Minuten lang bestand. Diese vereinfachte Art der Ausführung habe ich mit der von Ronchese angegebenen verglichen und dieselben Resultate gefunden.

Die Versuche werden zunächst — nach den Hühnern geordnet — besprochen. Anfangs wurde der Kot immer von 2 Tagen zusammen untersucht, um Zeit zu sparen.

Huhn A.

(siehe umstehende Tabelle.)

An diesem Huhn konnten nur zwei Versuche ausgeführt werden, dann ist es zu Grunde gegangen. Beim ersten Versuch nahm ich 0,75 gr reine Malonsäure. Es verhielt sich bei beiden ungefähr

gleich. Beidemal trat auf die Malonsäuregabe eine Verminderung der ausgeschiedenen Harnsäure ein. Bei dem zweiten Versuch erkennt man auch noch eine Verminderung des Stickstoffs, diese entspricht allerdings nicht der Verminderung der Harnsäure, daher die Abnahme der Prozentzahlen.

Huhn B.

(siehe umstehende Tabelle.)

An Huhn B wurden die meisten Versuche vorgenommen. Das Gewicht nahm gegen den Schluss ab; deswegen wurde vielleicht auch die Stickstoffausscheidung geringer. So kann man nur die Prozente des Harnsäurestickstoffs bei den einzelnen Versuchen vergleichen. In den beiden ersten hielten sie sich so ziemlich auf der gleichen Höhe: 58 % und 55 %, in den folgenden sanken sie auf 47 % und in Nr. 8 und 10 auf 43 %. Es ist möglich, dass diese Abnahme der Prozente daher kommt, dass das Huhn immer weniger Vorrat an stickstoffreien Kohlenstoffgruppen bilden konnte. Dadurch ist die Skala der Ausschläge für die Zunahme der Harnsäure etwas nach unten gerückt worden. An der Grösse des Ausschlages darf es aber nichts ausmachen, denn diese ist nur abhängig von der Möglichkeit, ob die Leber aus den dargereichten Substanzen Harnsäure synthetisieren kann oder nicht. Im letzten stiegen sie dann wieder an auf 47 %.

In dem ersten Versuch mit Malonsäure ist, wie oben schon erwähnt, eine Verminderung des Gesamtstickstoffs sowohl als auch der Harnsäure zu erkennen. Es gehen aber beide nicht parallel, sodass die Prozentzahl zugenommen hat. Im Tartronsäure-Versuch zeigen sich keine wesentlichen Schwankungen. Dagegen nehmen in dem Doppelversuch mit Mesoxalsäure und Gährungsmilchsäure Harnsäure und Gesamtstickstoff ab. Dies liesse sich vielleicht dadurch erklären, dass die Mesoxalsäure eine Diurese hervorgerufen hat, die noch während der Harnstofftage anhielt, sodass man erst bei der Gährungsmilchsäure den normalen Harnsäurewert nach der Harnstoffinjektion vor sich hätte. Dass die Vermehrung der Harnsäure aber nicht allein auf der Diurese beruht, ist aus den Prozentzahlen ersichtlich. An dem Versuch mit Fleischmilchsäure ist weiter nichts auffallendes. Der letzte Versuch mit 2 gr malonsaurem Natrium zeigte eine geringe Abnahme des Stickstoffs und eine Vermehrung der Harnsäure, dadurch stieg die Prozentzahl wieder an.

Huhn C.

(siehe umstehende Tabelle.)

Bei diesen Versuchen ist die Verminderung des Stickstoffs nach Malonsäure auffallend. Aus den weiteren Zahlen für den Stickstoff muss man schliessen, dass die Nierenschädigung, falls eine solche stattgefunden haben sollte, keine dauernden Veränderungen bewirkt hat.

Huhn A.

Datum	Gewicht	Substanz	Gesamt N.	Summe N.	Harnsäure	Summe U	% des Harnsäure N.	Versuchs-Nr.
9. u. 10. III.	1330				2,043			
11. u. 12. III.					2,019			
13. u. 14. III.		3 gr $\overset{+}{U}$			2,583			
15. u. 16. III.					2,37	5,847		
17. III.					0,894			Nr. 1
18. u. 19. III.	1340	3 gr $\overset{+}{U}$ + 0,75 gr malonsaures Na.			2,31			
20. u. 21. III.					1,855	4,995		
22. III.					0,83			
21. u. 22. IV.	1250	3 gr $\overset{+}{U}$	2,687	4,442	4,29	7,365	56 %	
23. u. 24. IV.			1,755		3,075			Nr. 2
25. u. 26. IV.	1245	3 gr $\overset{+}{U}$ + 0,75 gr malonsaures Na.	2,578	4,148	2,910	6,115	49 %	
27. u. 28. IV.			1,570		3,205			

Huhn B.

Datum	Gewicht	Substanz	Gesamt N.	Summe N.	Harnsäure	Summe Ū	% des Harnsäure N.	Versuchs-Nr.
21. u. 22. IV.	790	+ 3 gr Ū	2,28	3,648	3,655	6,385	58 %	Nr. 3
23. u. 24. IV.			1,368		2,730			
25. u. 26. IV.	815	+ 3 gr Ū + 0,75 gr malonsre. Na.	1,54	2,73	2,730	5,330	65 %	
27. u. 28. IV.			1,19		2,60			
24. V.	905	+ 3 gr Ū	1,255	2,905	1,79	4,818	55,3 %	Nr. 6
25. V.			0,897		1,75			
26. V.			0,753		1,278			
27. V.	893	+ 3 gr Ū + 0,75 gr Tartonsäure	1,325	3,070	2,27	4,86	52,8 %	
28. V.			1,01		1,27			
29. V.			0,735		1,37			
11. VI.	920	+ 3 gr Ū + 0,7 gr malonsre. Na.	1,128	2,502	1,750	3,911	52 %	Nr. 7
12. VI.			0,773		1,080			
13. VI.			0,601		1,081			
14. VI.	910	+ 3 gr Ū	1,062	2,319	1,159	3,308	47 %	
15. VI.			0,428		0,900			
16. VI.			0,829		1,249			
17. VI.	925	+ 3 gr Ū + 0,75 gr Gährgsmilchs. Na.	0,814	1,604	0,822	2,174	45 %	
18. VI.			0,340		0,612			
19. VI.			0,450		0,740			

30. VII.	810	+ 3 gr U + 1 gr Fleischmilchs. Na.	0,726	1,612	0,802	2,302	47,5 %	Nr. 8
31. VII.			0,609		0,935			
1. VIII.			0,287		0,565			
2. VIII.	800	+ 3 gr U	1,09	1,782	0,858	1,952	41,5 %	
3. VIII.			0,311		0,429			
4. VIII.			0,381		0,666			
13. VIII.	800	+ 3 gr U	0,887	1,403	0,718	1,808	43 %	Nr. 10
14. VIII.			0,464		0,665			
15. VIII.			0,252		0,425			
16. VIII.	790	+ 3 gr U + 2 gr Malonsre. Na.	0,608	1,369	0,828	1,987	48,4 %	
17. VIII.			0,311		0,526			
18. VIII.			0,45		0,633			
22. VIII.	780	+ 3 gr U	0,902	1,486	1,24	2,357	47 %	Nr. 11
23. VIII.			0,254		0,421			
24. VIII.			0,33		0,696			
25. VIII.	780	+ 3 gr U + 2 gr Tartronsäure	0,347	1,413	0,618	2,483	55 %	
26. VIII.			0,216		0,400			
27. VIII.			0,85		1,465			

Huhn C.

Datum	Gewicht	Substanz	Gesamt N.	Summe N.	Harnsäure	Summe U	% der Harnsäure N.	Versuchs-Nr.
30. VII.	1200	3 gr $\overset{+}{U}$ + 1,5 gr malonsaures Na.	0,588	1,599	0,727	2,815	58,6 %	
31. VII.			0,622		1,237			
1. VIII.			0,389		0,841			
2. VIII.	1210	3 gr $\overset{+}{U}$	0,822	2,268	0,943	3,215	47,4 %	Nr. 9
3. VIII			0,88		1,305			
4. VIII.			0,566		0,967			
5. VIII.	1190	3 gr $\overset{+}{U}$ + 1,5 gr Tartronsäure	0,987	2,096	1,418	3,634	57,2 %	
6. VIII.			0,658		1,392			
7. VIII.			0,451		0,824			

Vergleichen wir nun noch die Versuche in Bezug auf die verfütterten Säuren.

Malonsäure. COOH. CH_2. COOH.

Der erste Versuch mit Malonsäure gab folgendes Resultat:

Huhn A.

Versuch I.

Datum	Gewicht	Substanz	Harnsäure	Summe
9. u. 10. III.	1330		2,043	
11. u. 12. III.			2,019	
13. u. 14. III.	1325	3 gr. $\overset{+}{U}$	2,583	
15. u. 16. III.			2,37	5,847
17. III.			0,894	
18. u. 19. III.	1340	3 gr $\overset{+}{U}$ + 0,75 gr Malonsre.	2,31	
20. u. 21. III.			1,855	4,995
22. III.			0,83	

Es trat nicht nur keine Vermehrung, sondern sogar eine Verminderung der Harnsäure nach Darreichung von Malonsäure ein. Diese Verminderung hängt vielleicht damit zusammen, dass das Tier noch nicht genügend im Gleichgewicht war.

Um auch noch in den Gesamtstoffwechsel des Huhns einen Einblick zu erhalten, bestimmte ich jeweils den Gesamtstickstoff der Exkremente. Ferner berechnete ich in Prozenten das Verhältnis desselben zum Harnsäurestickstoff. So erhielt ich Zahlen, die es ermöglichten, bis zu einem gewissen Grade zu erkennen, welcher Ursache eine Vermehrung der Harnsäure nach Verfütterung einer der Substanzen ist. Ist die betreffende Substanz zur Harnsäurebildung herangezogen worden, so muss der Prozentgehalt des Gesamtstickstoffs an Harnsäurestickstoff steigen; liegt dagegen eine bloss diuretische Vermehrung der Harnsäure vor, so bleibt er gleich.

Malonsäure.

Versuch Nr. 2. Huhn A.

Datum	Gewicht	Substanz	Gesamt-N.	Summe N.	Harnsäure	Summe U	Prozent des Harnsäure-N.
21. u. 22. IV.	1250	3 gr $\overset{+}{U}$	2,687	4,442	4,29	7,365	56 %
23. u. 24. IV.			1,755		3,075		
25. u. 26. IV.	1245	3gr $\overset{+}{U}$ + 0,75gr malonsres Na.	2,578	4,148	2,910	6,115	49 %
27. u. 28. IV.			1,570		3,205		

Versuch Nr. 3. Huhn B.

Datum	Gewicht	Substanz	Gesamt-N.	Summe N.	Harnsäure	Summe U	Prozent des Harnsäure-N.
21. u. 22. IV.	790	3 gr $\overset{+}{U}$	2,28	3,648	3,655	6,385	58,4 %
23. u. 24. IV.			1,368		2,730		
25. u. 26. IV.	815	3gr $\overset{+}{U}$ + 0,75gr malonsres Na.	1,568	2,73	2,730	5,330	65 %
27. u. 28. IV.			1,19		2,60		

Versuch Nr. 9a. **Huhn C.**

Datum	Gewicht	Substanz	Gesamt-N.	Summe N.	Harnsäure	Summe U	Prozent des Harnsäure-N.
30. VII.	1200	3 gr $\overset{+}{U}$ + 1,5 gr malonsres Na.	0,588		0,727		
31. VII.			0,622	1,599	1,237	2,815	58,6 %
1. VIII.			0,389		0,841		
2. VIII.	1210	3 gr $\overset{+}{U}$	0,822		0,943		
3. VIII.			0,88	2,268	1,305	3,215	47,4 %
4. VIII.			0,566		0,967		

Versuch Nr. 10. **Huhn B.**

13. VIII.	800	3 gr $\overset{+}{U}$	0,887		0,718		
14. VIII.			0,464	1,403	0,665	1,808	42 %
15. VIII.			0,252		0,425		
16. VIII.	790	3 gr $\overset{+}{U}$ + 2 gr malonsres Na.	0,608		0,828		
17. VIII.			0,311	1,369	0,526	1,987	48 %
18. VIII.			0,45		0,633		

Bei diesen 5 Versuchen mit Malonsäure ist das Resultat negativ ausgefallen. Es trat keine Vermehrung der Harnsäure ein, ausgenommen im letzten Versuch. Hier ist eine geringe Zunahme von 0,179 gr zu erkennen. Diese kann aber innerhalb der physiologischen Schwankungen liegen. Jedenfalls entspricht sie nicht den Resultaten, die Wiener gefunden hat. Er fand nämlich bei der Malonsäure eine Verwertung derselben von 100 %, ja über 100 %. In Versuch 10 wären es bloss 8,6 %. Auffallend ist ferner, namentlich an den Versuchen Nr. 3 und 9 a, die Verminderung des Gesamtstickstoffs, die nach Verfütterung der Malonsäure eintrat, sodass man an eine Nierenschädigung denken könnte; denn für bloss physiologische Schwankungen ist der Unterschied zu gross. (Allerdings würde dann nicht dazu stimmen, dass bei dem gleichen Huhn B, wo man im ersten Versuch eine Differenz von 0,918 gr Stickstoff fand, sogar auf eine grössere Gabe von Malonsäure hin die Stickstoffdifferenz geringer wurde.)

Es wurde zu den Versuchen malonsaures Natrium von Kahlbaum benützt. Eine Natriumbestimmung desselben ergab 27,7 % berechnet sind es 28,04 %.

Tartronsäure. COOH. CHOH. COOH.

(Siehe nebenstehende Tabelle.)

Von diesen Versuchen ist einer, Nr. 2 b, vielleicht noch als positiv zu betrachten. Sehr bedeutend ist die Vermehrung der Harnsäure allerdings nicht: 0,419 gr. Auffallender ist der Unterschied in den Stickstoffprozentzahlen. Nach der Gabe von Tartronsäure nahm der Harnsäurestickstoff um 10 Prozent zu. Fast die gleiche Zunahme in den Prozenten zeigt Versuch Nr. 11. Aber bei diesem ist die absolute Zunahme (0,126 gr) zu gering, sie liegt nicht ausserhalb der normalen Schwankungen. Weiter ist an diesem Versuch noch ungewöhnlich, dass die grösste Menge der Harnsäureausscheidung auf den letzten Tag der Versuchsperiode fällt. Versuch Nr. 6 ist vollständig negativ ausgefallen.

Nach diesen Resultaten scheint es wohl möglich, dass die Tartronsäure für die Synthese der Harnsäure im Organis-

Tartronsäure.

Versuch Nr. 6. **Huhn B.**

Datum	Gewicht	Substanz	Gesamt-N.	Summe N.	Harnsäure	Summe U	Prozent Vermehrung	Prozent d. Harnsäure-N.
24. V.	905	3 gr $\overset{+}{U}$	1,255	2,905	1,79	4,818		55,3 %
25. V.			0,897		1,75			
26. V.			0,753		1,278			
27. V.	893	3 gr $\overset{+}{U}$ + 0,75 gr Tartronsäure	1,325	3,070	2,27	4,86		52,8 %
28. V.			1,01		1,27			
29. V.			0,735		1,32			

Versuch Nr. 9 b. **Huhn C.**

Datum	Gewicht	Substanz	Gesamt-N.	Summe N.	Harnsäure	Summe U	Prozent Vermehrung	Prozent d. Harnsäure-N.
2. VIII.	1210	3 gr $\overset{+}{U}$	0,822	2,268	0,943	3,215	21,2 %	47,4 %
3. VIII.			0,88		1,305			
4. VIII.			0,566		0,967			
5. VIII.	1190	3 gr $\overset{+}{U}$ + 1,5 gr Tartronsäure	0,987	2,069	1,418	3,634		57,2 %
6. VIII.			0,658		1,392			
7. VIII.			0,451		0,824			

Versuch Nr. 11. **Huhn B.**

Datum	Gewicht	Substanz	Gesamt-N.	Summe N.	Harnsäure	Summe U	Prozent Vermehrung	Prozent d. Harnsäure-N.
22. VIII.	780	3 gr U	0,902		1,24			
23. VIII.			0,254	1,486	0,421	2,357		47,6 %
24. VIII.			0,33		0,696		4,77 %	
25. VIII.	780	3 gr U + 2 gr Tartronsäure	0,347		0,618			
26. VIII.			0,216	1,413	0,400	2,483		55,6 %
27. VIII.			0,85		1,465			

mus des Huhns herangezogen wird. Dies ist auch der Befund, auf den Wiener am meisten Gewicht legt, denn er hat das gleiche Resultat bekommen, als er Tartronsäure einem Leberbrei zusetzte.

Zu diesen Versuchen verwendete ich Präparate von Merck - Darmstadt (Versuch Nr. 9 b) und Theodor Schuchardt (Versuche Nr. Nr. 6 und 11).

Mesoxalsäure. $COOH.C(OH)_2.COOH$.

(Siehe umstehende Tabelle.)

Hier habe ich leider nur einen Versuch zu verzeichnen, der brauchbar ist. Zwei andere wurden durch ungünstige Zwischenfälle wertlos. Für die Darstellung der Mesoxalsäure ging ich von dem mesoxalsauren Baryum (Kahlbaum) aus. Eine bestimmte Menge desselben wurde in möglichst wenig Wasser aufgenommen, in der Kälte mit der berechneten Menge verdünnter Schwefelsäure versetzt, dann vom Baryumsulfat abfiltriert und mit Natronlauge neutralisiert. Zum Schluss remetierte eine Flüssigkeitsmenge von ungefähr 20 ccm, die dem Huhn vermittelst einer dünnen Schlundsonde direkt in den Magen gegossen wurde. (Zur Trockne konnte man nicht eindampfen, weil die Mesoxalsäure sich schon bei schwachem Erwärmen zersetzt in CO_2 und Glyoxylsäure.)

$$CO_2 \,] \quad H.C(OH)_2.COOH$$

Der Versuch ist in derselben Weise ausgefallen wie bei Wiener. 75,4 % gingen in Harnsäure über, also bedeutend mehr wie bei Milchsäure und Tartronsäure.

Den Uebergang von Mesoxalsäure in Harnsäure kann man sich auf zweierlei Art vorstellen, 1. dass sie zu Tartronsäure reduziert und dann wie diese weiterbehandelt wird, oder 2. dass aus Mesoxalsäure durch Anlagerung eines Harnstoffradikals zuerst Alloxan und daraus durch Reduktion und Anlagerung des zweiten Harnstoffradikals Harnsäure entsteht. Diese zweite Anschauung liegt nahe, weil man Harnsäure auf diesem

Mesoxalsäure.

Versuch Nr. 7a. **Huhn B.**

Datum	Gewicht	Substanz	Gesamt-N.	Summe N.	Harnsäure	Summe U.	Prozent Vermehrung	Prozent d. Harnsäure-N.
11. VI.	920	3 gr $\overset{+}{U}$ + 0,7 gr mesoxalsaures Na.	1,128		1,750			
12. VI.			0,773	2,502	1,080	3,911		52 %
13. VI.			0,601		1,081		75,4 %	
14. VI.	910	3 gr $\overset{+}{U}$	1,062		1,159			
15. VI.			0,428	2,319	0,900	3,308		47 %
16. VI.			0,829		1,249			

Wege rückwärts zerlegen kann. Durch Oxydation mit Salpetersäure entsteht aus ihr Alloxan und dieses wird durch Alkalien unter Aufnahme von 2 Molekülen Wasser in Mesoxalsäure und Harnstoff gespalten.

Milchsäure.

(Siehe umstehende Tabelle.)

Ich habe je einen Versuch mit Gärungs- und Fleischmilchsäure ausgeführt, die beide im gleichen Sinne wie die von Wiener ausgefallen sind, in den absoluten Zahlen sowohl als auch in den Stickstoffprozessen: Fleischmilchsäure machte eine Vermehrung der Harnsäure, Gährungsmilchsäure nicht. Bei der Fleischmilchsäure fand ich in Bezug auf die Verwertung bei der Harnsäuresynthese ungefähr dasselbe Prozentverhältnis wie in dem einen positiven Tartronsäureversuch.

Gährungsmilchsäure.

Versuch Nr. 7 b. **Huhn B.**

Datum	Gewicht	Substanz	Gesamt-N.	Summe N.	Harnsäure	Summe U.	Prozent Vermehrung	Prozent d. Harnsäure-N.
14. VI.	910	3 gr $\overset{+}{U}$	1,062		1,159			
15. VI.			0,428	2,319	0,900	3,308		47 %
16. VI.			0,829		1,249			
17. VI.	925	3 gr $\overset{+}{U}$ + 1 gr Gährungs-milchsres Na.	0,814		0,822			
18. VI.			0,340	1,604	0,612	2,174		45 %
19. VI.			0,450		0,740			

Fleischmilchsäure.

Versuch Nr. 8. **Huhn B.**

Datum	Gewicht	Substanz	Gesamt-N.	Summe N.	Harnsäure	Summe U.	Prozent Vermehrung	Prozent d. Harnsäure-N.
30. VII.	810	3 gr $\overset{+}{U}$ + 1 gr Fleischmilchsaures Na.	0,726		0,802			
31. VII.			0,609	1,622	0,935	2,302		47,5 %
1. VIII.			0,287		0,565			
2. VIII.	800	3 gr $\overset{+}{U}$	1,09		0,858		23,1 %	
3. VIII.			0,311	1,782	0,429	1,953		41,5 %
4. VIII.			0,381		0,666			

Zusammenfassung.

Die vorliegenden Versuche massen sich keineswegs an, die Resultate der ausführlichen Arbeit von W i e n e r zu widerlegen; sie zeigen bloss, dass sie nicht so einfach und glatt gelingen, wie man es nach den Angaben W i e n e r s erwarten könnte, und dass weitere Nachprüfungen nötig sind. Immerhin möge es gestattet sein, hier noch einmal kurz die Resultate zusammenzufassen.

Malonsäure hat k e i n e Vermehrung gemacht, Tartronsäure und Fleischmilchsäure wurden beide zu einem gleich grossen Prozentverhältnis, aber nicht quantitativ, zur Harnsäuresynthes verwertet. Am ausgiebigsten wurde die Mesoxalsäure herangezogen, sodass man versucht sein könnte, anzunehmen, diese sei das Zwischenprodukt bei der Synthese der Harnsäure im Hühnerorganismus. Doch ist es wohl zu gewagt, aus einem einzigen Versuch so weitgehende Schlüsse zu ziehen.

Literatur.

Abderhalden, Emil. Lehrbuch der physiol. Chemie, 2. Aufl. 1909.

Beerend, R. & Roosen. Ueber synthetische Versuche in der Harnsäurereihe. Ber. der deutsch. chem. Gesellsch. 21. 999. 1888.

v. Bunge. Lehrbuch der Physiologie des Menschen, Bd. II. 1901.

de la Camp. Chinasäure und Gicht. Münch. Med. Wochenschr. 48. 1203. 1901.

Fischer, E. & Ach, L. Neue Synthese der Harnsäure und ihrer Methylderivate. Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft. 28. 2473. 1895.

Friedmann & Mandel. Ueber Harnsäurebildung in der Vogelleber. Festschrift für Schmiedeberg 1908.

Horbaczewski. Synthese der Harnsäure. Monatsh. f. Chemie. 3. 796. 1882.

Horbaczewski. Weitere synthetische Versuche über die Konstitution der Harnsäure und Bemerkungen über die Entstehung derselben im Tierkörper. Monatsh. f. Chemie. 8. 584. 1887.

Huppert & Vogel. Analyse des Harns. 1913.

v. Knieriem. Ueber das Verhalten der im Säugetierkörper als Vorstufen des Harnstoffs erkannten Verbindungen im Organismus der Hühner. Zeitschr. f. Biologie. 13. 36. 1877.

Kowalewski & Salaskin. Ueber die Bildung der Harnsäure in der Leber der Vögel. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 33. 210. 1901.

Lang. Ueber die Stickstoffausscheidung nach Leberexstirpation. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 32. 320. 1897.

v. Mach. Ueber die Umwandlung des Hypoxanthins in Harnsäure im Organismus der Vögel. Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. 24. 389. 1888.

Meyer, H. H. Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels im Organismus der Hühner. Dissertation Königsberg 1877.

Minkowski. Ueber den Einfluss der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel. Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. 21. 89. 1886.

Minkowski. Ueber die Ursache der Milchsäureausscheidung nach der Leberexstirpation. Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. 31. 214. 1893

Schröder, Woldemar. Ueber die Verwandlung des Ammoniaks in Harnsäure im Organismus der Hühner. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 2. 228. 1878.

Strecker. Bildung von Glycocoll aus Harnsäure. Annalen der Chemie und Charmacie. 146. 142. 1868.

Weiss, J. Beiträge zur Erforschung der Bedingungen der Harnsäurebildung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 25. 393. 1898.

Weiss, J. Weitere Beiträge zur Erforschung der Bedingungen der Harnsäurebildung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 27. 216. 1899.

Wiener, Hugo. Ueber synthetische Bildung der Harnsäure im Tierkörper. Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 2. 42. 1902.

Wiener, Hugo. Die Harnsäure. Ergebnisse der Physiol. 1. 1. 1902.

Lebenslauf.

Ich, Kurt Felix, wurde geboren am 3. Juni 1888 in Würzburg, als Sohn des Dr. med. Walter Felix, jetzt Professor in Zürich. Ich besuchte die Volksschule und das Literergymnasium in Zürich. Meine medizinische Studienzeit verbrachte ich der Reihe nach an folgenden Universitäten, an denen ich jeweils 2 Semester blieb: Freiburg i. B., Zürich, Würzburg, Freiburg i. B., München. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich Frühjahr 1910 an der Universität Würzburg und das Staatsexamen Herbst 1912 an der Universität München. Ich ging dann als Medizinalpraktikant vom 15. Januar bis 31. August 1913 an die zweite medizinische Klinik von Prof. Müller in München. Jetzt bin ich an der chirurgischen Klinik von Prof. Sauerbruch der Universität Zürich.